



2AE

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 211/22, 211/26, 211/46, 211/58, A61K 31/445</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/37975</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Oktober 1997 (16.10.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01698</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 1997 (04.04.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 14 204.0 10. April 1996 (10.04.96) DE</p> <p>(71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Patentstelle, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). LINZ, Günter; Eschenweg 6, D-88441 Mittelbiberach (DE). AUSTEL, Volkhard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01698</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 1997 (04.04.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 14 204.0 10. April 1996 (10.04.96) DE</p> <p>(71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Patentstelle, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). LINZ, Günter; Eschenweg 6, D-88441 Mittelbiberach (DE). AUSTEL, Volkhard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01698</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 1997 (04.04.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 14 204.0 10. April 1996 (10.04.96) DE</p> <p>(71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Patentstelle, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). LINZ, Günter; Eschenweg 6, D-88441 Mittelbiberach (DE). AUSTEL, Volkhard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH AN AGGREGATION-INHIBITING ACTION</p> <p>(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREDERIVATE MIT AGGREGATIONSCHEMMENDER WIRKUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns carboxylic acid derivatives of the general formula (I), in which R_a to R_c, A, B, D, E and X_1 to X_3 are as defined in claim 1, their stereoisomers, including mixtures and salts, in particular physiologically tolerated salts, with inorganic or organic acids or bases, which exhibit useful pharmacological properties, preferably an aggregation-inhibiting action. The invention also concerns drugs containing such compounds, their use and methods of preparing them.</p>				
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel (I), in der R_a bis R_c, A, B, D, E und X_1 bis X_3 wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.</p>				

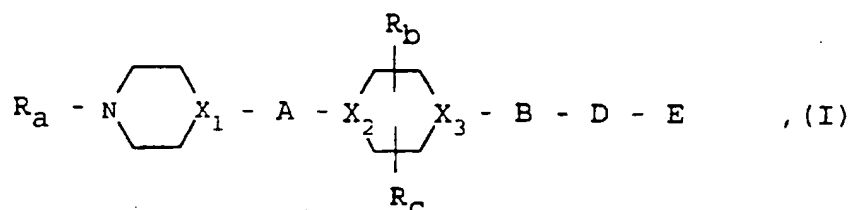
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

CARBONSÄUREDERIVATE MIT AGGREGATIONSHEMMENDER WIRKUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze, insbesondere deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N- C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -alkyl)aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder einen in vivo abspaltbaren Rest,

- 2 -

R_D und R_C , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine $-HCR_1-HCR_2-$, $-CO-HCR_1-$, $-HCR_1-CO-$, $-NR_3-HCR_1-$, $-HCR_1-NR_3-$, $-NR_2-CO-$, $-CO-NR_2-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-O-HCR_1-$ oder $-CHR_1-O$ -Gruppe, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Phenylgruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe darstellen,

X_1 , X_2 und X_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X_2 oder X_3 oder X_2 und X_3 jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe durch R_D und R_C substituiert sein kann sowie R_D und R_C wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Phenylen-, Cyclohexylen-, Pyridinylen-, Pyridazinylen-, Pyrimidinylen- oder Pyrazinylen-Gruppe,

D eine $-O-R_1CR_4-CO-$, $-NR_3-HCR_1-CO-$, $-NR_3-CH_2CH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-CHR_1CH_2CO-$ oder $(-O)_2CH-CO$ -Gruppe, in denen

- 3 -

R_1 und R_3 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- C_{1-3} -alkyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

und E eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxy-carbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyl-oxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyloxygruppe oder eine R_7 -CO-O- (R_5CR_6)-O-Gruppe, in der

R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und

R₇ eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine α -Aminogruppe einer natürlichen D- oder L-Aminosäure und deren Ester.

Unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Ausdrücken "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonylalkoxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder tri-substituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

unter den Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester,

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-,

- 5 -

Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder einen in vivo abspaltbaren Rest,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine -HCR₁-HCR₂-, -CO-HCR₁-, -HCR₁-CO-, -NR₃-HCR₁-, -HCR₁-NR₃-, -NR₂-CO-, -CO-NR₂-, -O-CO-, -CO-O-, -O-HCR₁- oder -CHR₁-O-Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe darstellen,

X_1 , X_2 und X_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X_2 oder X_3 oder X_2 und X_3 jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylen-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylen-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe durch R_D und R_C substituiert sein kann sowie R_D und R_C wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Phenyl-, Cyclohexyl- oder Pyridazinylen-Gruppe,

D eine $-O-R_1CR_4-CO-$, $-NR_3-HCR_1-CO-$, $-NR_3-CH_2CH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-CHR_1CH_2CO-$ oder $(-O-)_2CH-CO-$ -Gruppe, in denen

R_1 und R_3 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- C_{1-3} -alkyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

und E eine Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{3-9} -Cycloalkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy- oder $R_7-CO-O-(R_5CR_6)-O$ -Gruppe, in der

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe und R_7 eine C_{1-5} -Alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

bedeuten, wobei unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Ausdrücken "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls

- 7 -

durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonylalkoxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

unter den Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester,

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 8 -

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine -CH₂CH₂-, -CO-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-NR₃-, -NR₃-CH₂-, -NH-CO-, -O-CO- oder -CH₂-O-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe darstellt,

X₁, X₂ und X₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X₂ oder X₃ oder X₂ und X₃ jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylen-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 4-Piperidinylen-Gruppe oder eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe, in der eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylen-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten 1,4-Piperazinylen-Gruppen durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können, eine gegebenenfalls durch eine E-CO-CH₂-Gruppe substituierte 1,3- oder 1,4-Phenylengruppe, wobei E wie nachstehend definiert ist, eine 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Pyridazinylen-Gruppe,

D eine -O-R₁CR₄-CO-, -CH₂CO-, -CHR₁CH₂CO-, -NR₃CH₂CO- oder (-O-)₂CH-CO-Gruppe, in denen

R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

- 9 -

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, Carboxymethyl-, Benzyl-, Chlorbenzyl- oder Phenylgruppe darstellen,

und E eine Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₃₋₉-Cycloalkoxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehenden erwähnten Ester einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether zu verstehen sind,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine -CH₂CH₂-, -CO-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-NR₃-, -NR₃-CH₂- oder -NH-CO-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder n-Butylsulfonylgruppe darstellt,

- 10 -

X₁, X₂ und X₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X₂ oder X₃ oder X₂ und X₃ jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 4-Piperidinylengruppe oder eine 1,4-Piperazinylengruppe, in der eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten 1,4-Piperazinylengruppen durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein können, eine gegebenenfalls durch eine E-CO-CH₂-Gruppe substituierte 1,3- oder 1,4-Phenylengruppe, wobei E wie nachstehend definiert ist, eine 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Pyridazinylengruppe,

D eine -O-R₁CH-CO-, -O-(CH₃CCH₃)-CO-, -CH₂CH₂CO-,
-(CHCH₃)CH₂CO-, -NR₃CH₂CO- oder (-O-)₂CH-CO-Gruppe, in denen

R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R₁ ein Wasserstoffatom, Methyl-, 2-Hydroxyethyl-, Carboxymethyl-, Benzyl-, Chlorbenzyl- oder Phenylgruppe darstellt,

und E eine Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, C₃₋₉-Cycloalkoxy- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxygruppe bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehenden erwähnten Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether zu verstehen sind,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,

(2) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on,

(3) 1-[3.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,

(4) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,

(5) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-methyl-methylamino]-cyclohexan,

(6) 1-(trans-4-Carboxymethyloxy-cyclohexyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on,

(7) 1-[4-(1-Carboxybenzyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,

deren C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylester, deren Stereoisomere, einschließlich deren Gemische, und deren Salze,

insbesondere jedoch die Verbindungen

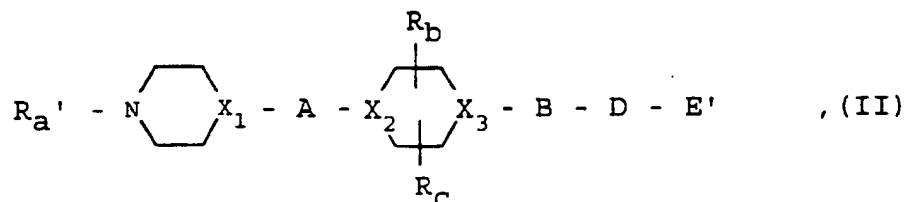
1-(4-Cyclohexyloxy-carbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin und

1-[3.4-Di-(cyclopentyloxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

sowie deren Salze.

a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a wie eingangs definiert ist und E eine Hydroxygruppe oder E mit Ausnahme der Hydroxy- und $R_7\text{-CO-O-(R}_5\text{CR}_6\text{)-O-}$ Gruppe wie eingangs definiert ist und R_a ein Wasserstoffatom darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_c , A, B, D und X_1 bis X_3 mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß E' die für E eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und R_a' einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder

R_a' die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und E' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe bedeutet,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a wie eingangs definiert ist und E eine Hydroxygruppe darstellt oder E mit Ausnahme der Hydroxy- und $R_7\text{-CO-O-(R}_5\text{CR}_6\text{)-O-}$ Gruppe wie eingangs definiert ist und R_a ein Wasserstoffatom darstellt.

Als Schutzgruppen für eine Hydroxygruppe einer Carboxylgruppe können beispielsweise die funktionelle Derivate einer Carb-

oxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylaminogruppen wie eine N-Trifluoracetylamino- oder tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe in die entsprechenden Aminogruppen übergeführt werden.

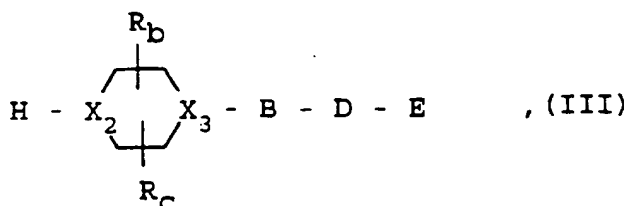
Bedeutet E' in einer Verbindung der allgemeinen Formel II beispielsweise die tert.-Butyloxygruppe und/oder R_a' die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwi-

schen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert.-Butyloxycarbonylamino-gruppen in die entsprechenden Aminogruppen übergeführt werden.

Bedeutet E' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die Benzyloxygruppe und/oder R_a' die Benzylgruppe, so können diese Gruppen auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-, N-Benzylimino-, N-Benzyloxycarbonylamino- oder N-Benzyloxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X₂ ein Stickstoffatom und A eine -HCR₁-HCR₂-, -CO-HCR₁- oder -HCR₁-CO-Gruppe darstellen:

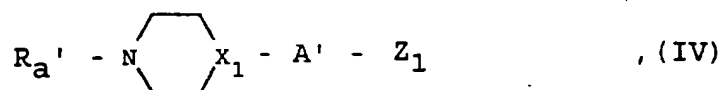
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 15 -

in der

R_b , R_c , X_3 , B, D und E wie eingangs definiert sind und X_2 ein Stickstoffatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X_1 wie eingangs definiert ist sowie

R_a' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen Schutzrest für eine Iminogruppe,

A' -HCR₁-HCR₂-, -CO-HCR₁- oder -HCR₁-CO-Gruppe, wobei R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, und

Z_1 eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, eine Imidazolyl-, Triazolyl- oder 4-Nitrophenyloxygruppe bedeuten und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden oder die Säure aktivierenden Mittels bei Temperaturen zwischen -30 und 200°C durchgeführt.

Die Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel IV wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel III

gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, in der Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

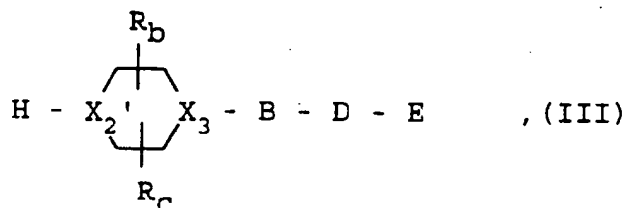
Die anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt zweckmäßigerweise hydrolytisch entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten

- 17 -

Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar.

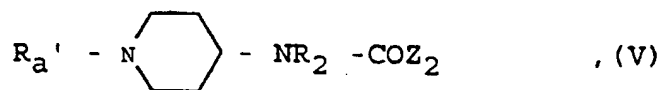
c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine -NR₃-CO-Gruppe und X₂ ein Stickstoffatom darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_D, R_C, X₃, B, D und E wie eingangs definiert sind und X₂' ein Stickstoffatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₂ wie eingangs definiert ist,

R_a' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen Schutzrest für eine Iminogruppe und

Z₂ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, eine Imidazolyl-, Triazolyl- oder 4-Nitrophenyloxygruppe oder

Z₂ zusammen mit R₂ eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeuten und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels bei Temperaturen zwischen -30 und 200°C durchgeführt.

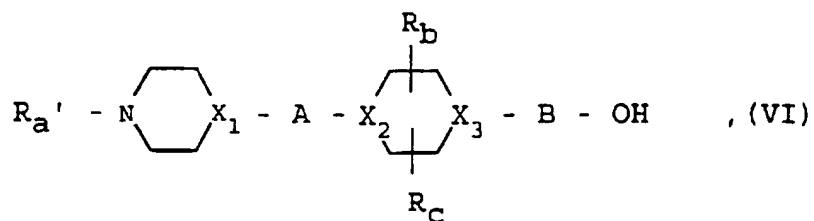
Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Z_2 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, oder mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel V wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Die anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt zweckmäßigerweise hydrolytisch entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der D eine $-O-R_1CR_4-CO-$ Gruppe darstellt:

- 19 -

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_c , A, B und X_1 bis X_3 wie eingangs definiert sind und $R_{a'}$ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen Schutzrest für eine Iminogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_4 und E wie eingangs definiert sind und Z_3 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder auch, wenn B eine der eingangs erwähnten Phenylengruppen darstellt, eine Hydroxygruppe bedeutet und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid oder in Gegenwart eines Azodicarbonsäurediesters und eines Phosphins bei Temperaturen zwischen -30 und der Siedetemperatur des

verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

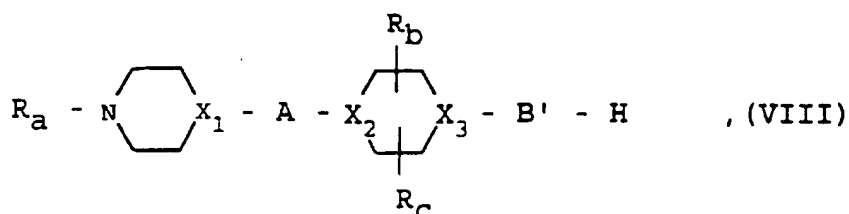
Bedeutet Z_3 eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diglyme, Benzol oder Toluol in Gegenwart eines Azodicarbonsäurediesters wie Azodicarbonsäure-diethylester und eines Phosphins wie Triphenylphosphin bei Temperaturen zwischen -20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt zweckmäßigerweise hydrolytisch entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 1,4-Piperazinylengruppe, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylengruppe durch R_b und R_c substituiert kann, in der R_b und R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, und D eine Ethylengruppe bedeuten:

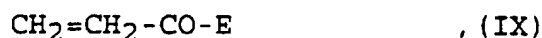
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 21 -



in der

R_a bis R_c , X_1 bis X_3 und A wie eingangs definiert sind und B' eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



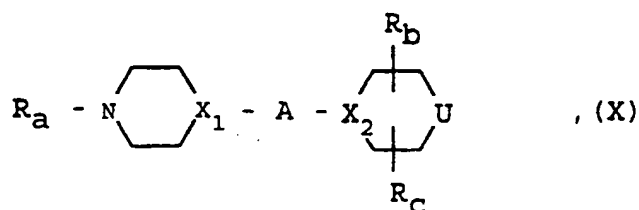
in der

E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , durchgeführt.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Reste B und X_3 über eine Kohlenstoff-Stickstoff- oder Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung miteinander verknüpft sind:

Reduktive Aminierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_A bis R_C , X_1 , X_2 , A, D und E wie eingangs definiert sind,

U eine Carbonylgruppe und

B'' eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe durch R_B und R_C substituiert sein kann, in der R_B und R_C wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

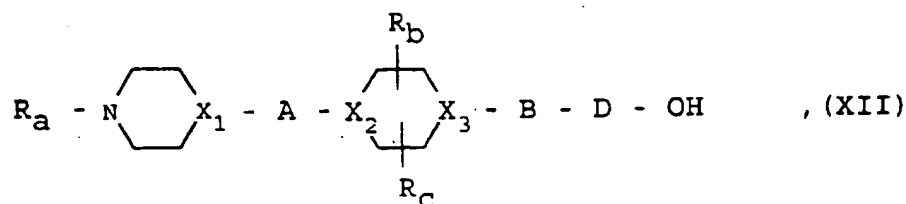
U eine Iminogruppe und

B'' eine Cyclohexanongruppe bedeuten.

Die reduktive Aminierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 23 -

in der

R_a bis R_c , X_1 bis X_3 , A, B und D wie eingangs definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal

oder einer Verbindung der allgemeinen Formel XII mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_d eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoff-

- 24 -

atome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe,

R_e die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine R₇-CO-O-(R₅CR₆)-O-Gruppe, in der

R₅ bis R₇ wie eingangs definiert sind, und

Z₄ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel XII wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel XII, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol-, N,N'-Thionylidiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylaminopyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

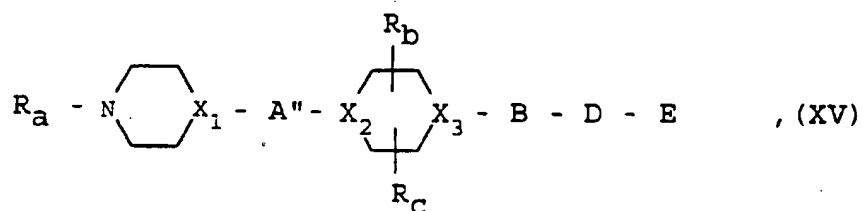
Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbe-

- 25 -

schleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine -HCR₁-NH-Gruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c, X₁ bis X₃, B und D wie eingangs definiert sind und A'' eine -HCR₁-N= Gruppe darstellt, in der R₁ wie eingangs definiert ist.

Die Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Iminogruppe enthält, so kann diese mittels nachträglicher Alkylierung oder Acylierung in die gewünschte alkylierte oder acylierte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, oder mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd oder Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann jedoch auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung wird mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivat wie dem Säurehalogenid gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Tri-

methylchlorsilan, Phosphortrichlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenzotriazol und gegebenenfalls in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, für die Iminogruppe zusätzlich die Methylgruppe und für die Aminogruppe die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in

Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure oder Methanol bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung einer Methylgruppe von einer Methyliminogruppe erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Chlorameisensäure-1-chloralkylestern wie Chlorameisensäure-1-chlorethylester vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Toluol oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und nachfolgender Behandlung mit einem Alkohol wie Methanol bei Tempe-

raturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Alkohols.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und chirale Verbindungen in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salz-

gemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XXIII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf,

insbesondere wertvolle pharmakologische Eigenschaften, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von ^3H -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ^3H -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxy)methyl]-2-pyrrolidinon[3- ^3H -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden ^{125}J -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214,245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ^3H -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antekubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei 170 x g zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750 μl werden mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, 100 μl Testsubstanzlösung, 50 μl ^{14}C -Sucrose (3.700 Bq) und 50 μl ^3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 100 μl BIBU 52 (Endkonzentration: 30 μM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei 10000 x g zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 μl hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 μl 0,2N NaOH gelöst, 450 μl werden mit 2 ml Szintillator und 25 μl 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ^{14}C -Gehalt bestimmt,

- 32 -

der gebundene Ligand aus der ^3H -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung:

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC_{50} bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC ₅₀ [nM]	Hemmung der Plättchen- aggregation EC ₅₀ [nM]
1	150	120
1 (1)	360	370
1 (3)	47	110
1 (7)	260	240
1 (22)	260	370
7 (1)	200	250
7 (6)	150	

Außerdem weisen die Verbindungen der Beispiele 2, 9, 9(1), 9(2) und 2(4) an Rhesus-Affen nach peroraler Gabe von 1 mg/kg hohe Plasmaspiegel über einen Zeitraum von mehr als 8 Stunden auf.

Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach intravenöser Gabe von 100 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindung der vorstehenden Beispiele an der Maus keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrix-interaktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebro-vasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäß-

interventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 mg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 mg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

- 35 -

Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel I

1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat

a) 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 35.6 g (0.2 Mol) 4-Hydroxyphenylpiperazin in 300 ml Dioxan und 300 ml Wasser tropft man bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 52.4 g (0.24 Mol) Di-tert-Butyldicarbonat in 50 ml Dioxan. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht bei dieser Temperatur weiter. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und mit Kaliumhydrogensulfat bis pH 3 angesäuert. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 38 g (68 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 38 g (0.137 Mol) 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin in 150 ml trockenem Dimethylformamid gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur 20.5 g (0.15 Mol) Kaliumcarbonat und rührt 45 Minuten lang weiter. Anschließend gibt man unter weiterem Rühren 23.0 g = 14.2 ml (0.15 Mol) Bromessigsäuremethylester zu und rührt über Nacht weiter. Die Lösung wird hiernach unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 35.7 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 102-104°C

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

- 36 -

c) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat

Eine Lösung von 35.7g (0.1 Mol) 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin in 190 ml Trifluoressigsäure und 190 ml Methylenchlorid wird während 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit wird die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 38 g (quantitativ),
Schmelzpunkt: 106-108°C
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel II

1-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-2-methansulfonyloxy-ethan

a) 2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethanol

Eine Lösung von 100 g (0.812 Mol) 4-(2-Hydroxyethyl)-pyridin in 1 l 50%iger Essigsäure wird über 10 g Platindioxid bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende ölige Rückstand von 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-acetat wird in 500 ml Dioxan und 500 ml Wasser gelöst, mit 10N Natronlauge auf pH 10 eingestellt und mit einer Lösung von 177.2 g (0.812 Mol) Di-tert.Butyldicarbonat in 200 ml Dioxan versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:2 und 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird.
Ausbeute: 44.3 g (24 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

- 37 -

b) 1-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-2-methansulfonyloxy-ethan

Zu einer Lösung von 44.3 g (0.193 Mol) 2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethanol in 200 ml Methylenchlorid gibt man 28 ml (0.193 Mol) Triethylamin. Anschließend tropft man unter Eiskühlung und Rühren 15 ml (0.193 Mol) Methansulfonsäurechlorid zu und läßt nach beendeter Zugabe über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man versetzt anschließend mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch einmal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird aus Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 51 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 76-78°C

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Beispiel III

1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-2-on-hydrochlorid

a) 4-Nitrophenoxyessigsäureethylester

125.4 g (0.9 Mol) 4-Nitrophenol werden in 1000 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 150.6 g (0.9 Mol) getrocknetem Kaliumcarbonat 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden unter Rühren 150.6 g = 100 ml (0.9 Mol) Bromessigsäureethylester zugetropft, um anschließend die Suspension 5 Stunden auf 80°C Ölbadtemperatur zu erhitzen. Die Heizung wird abgeschaltet und die Suspension weitere 15 Stunden nachgerührt, wobei das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur kommt. Die ungelösten anorganischen Salze werden abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird noch 2 x mit Wasser extrahiert und dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

- 38 -

Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt. Man erhält 192.0 g (95 % der Theorie) des gewünschten Produktes, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b) 4-Aminophenoxyessigsäureethylester

144.9 g (0.643 Mol) 4-Nitrophenoxyessigsäuremethylester werden in 1500 ml Essigester über 1.5 g Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 123.4 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c) 4-(2,2-Diethoxyethylamino)-phenoxyessigsäureethylester

Eine Lösung von 20 g (0.102 Mol) 4-Aminophenoxyessigsäureethylester, 18.5 ml (0.123 Mol) Bromacetaldehyd-diethylacetal und 21.4 ml (0.123 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin in 60 ml trockenem Dimethylformamid wird 30 Stunden lang auf 100°C erhitzt und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Cyclohexan/Essigester = 4:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 18.05 g (57 % der Theorie),

Massenspektrum: M⁺ = 311

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-[N-(Benzyloxycarbonylglycyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)amino]-phenoxyessigsäureethylester

Eine Mischung von 6 g (0.0193 Mol) 4-(2,2-Diethoxyethylamino)-phenoxyessigsäureethylester, 4.03 g (0.0193 Mol) N-Benzyloxycarbonyl-glycin, 3.2 ml (0.029 Mol) N-Methyl-morpholin und 7.1 g (0.0193 Mol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat in 150 ml trockenem Tetrahydro-

- 39 -

furan wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann während 8 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Cyclohexan-Essigester = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 9.69 g (quantitativ) Öl,

Massenspektrum: M^+ = 502

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

e) 4-Benzylloxycarbonyl-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-5-en-2-on

Zu einer Lösung von 9.6 g (0.019 Mol) 4-[N-(Benzylloxycarbonyl-glycyl)-N-(2.2-diethoxyethyl)-amino]-phenoxyessigsäureethylester in 200 ml Toluol gibt man 2 g p-Toluolsulfonsäure und erhitzt während 4 Stunden auf 75°C. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der rohe Rückstand (7 g) wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird. Der Rückstand wird nach Eindampfen aus Ether/Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 1.64 g (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 85-88°C

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

- 40 -

f) 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-2-on-hydrochlorid

1.6 g (0.0039 Mol) 4-Benzylloxycarbonyl-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxyphenyl)-piperazin-5-en-2-on werden in 100 ml Essigester nach Zusatz einer äquimoleren Menge Salzsäure über 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Einengen des Filtrats unter Vakuum wird der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.97 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 163-168°C

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel IV

1-[4-(2-Methoxycarbonylethyl)-phenyl]-piperazin

a) 4-Nitro-zimtsäuremethylester

Eine Suspension von 50 g (0.258 Mol) 4-Nitrozimtsäure und 5 ml konz. Schwefelsäure in 1200 ml Methanol wird während 10 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Festkörper abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 51.1 g (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 135-138°C

R_f-Wert: 0.9 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-(4-Aminophenyl)-propionsäuremethylester

50 g (0.241 Mol) 4-Nitro-zimtsäuremethylester werden in 1000 ml Essigester über 5 g Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Ether/Petrolether kristallisiert.

- 41 -

Ausbeute: 40.5 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 52-54°C

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

c) 4-Benzyl-1-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-piperazin

Eine Mischung von 3 g (0.0167 Mol) 3-(4-Aminophenyl)-propionsäuremethylester, 4.5 g (0.0167 Mol) Bis(2-chlorethyl)-benzylamin und 7.57 g (10 ml) (0.059 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin in 60 ml absolutem Ethanol wird während 20 Stunden auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol = 50:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2.9 g (51 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 56-58°C

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 1-[4-(2-Methoxycarbonylethyl)-phenyl]-piperazin

2.9 g (0.0083 Mol) 4-Benzyl-1-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl]-piperazin werden in 100 ml Methanol über 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoff-Druck von 45 psi erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 2.2 g (78 % der Theorie) Harz,

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel V

1-(3,4-Dimethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

a) 3,4-Dimethoxycarbonylmethyloxy-nitrobenzol

Eine Mischung von 10 g (0.0645 Mol) 4-Nitrobrenzkatechin, 12.8 ml (0.1354 Mol) Bromessigsäuremethylester und 18.7 g (0.1354 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml trockenem Dimethylformamid wird während 5 Stunden unter Rühren auf 80°C erwärmt. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der

- 42 -

Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 11.4 g (59 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b) 3.4-Dimethoxycarbonylmethyloxy-anilin-hydrochlorid

11.4 g (0.0381 Mol) 3.4-Dimethoxycarbonylmethyloxy-nitrobenzol werden in Gegenwart von 40 ml 1N Salzsäure über 2 g Palladium auf Kohle (10%ig) in 160 ml Methanol bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoff-Druck von 50 psi erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit Aceton verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 10.96 g (94 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-Benzyl-1-(3.4-dimethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Eine Suspension von 4 g (0.013 Mol) 3.4-Dimethoxycarbonylmethyloxy-anilin-hydrochlorid, 3.5 g (0.013 Mol) Bis(2-chlor-ethyl)-benzylamin und 5.09 g (6.74 ml) (0.039 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin in 50 ml absolutem Ethanol wird unter Rühren während 20 Stunden am Rückfluß erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Einengen zur Trockne unter Vakuum wird der verbleibende Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol = 50:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1.3 g (23 % der Theorie) Öl,

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

d) 1-(3,4-Dimethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

1.25 g (0.0029 Mol) 4-Benzyl-1-(3,4-dimethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin werden in 100 ml Methanol bei 50°C über 1 g Palladium auf Kohle als Katalysator unter einem Wasserstoff-Druck von 50 psi erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.7 g (71 % der Theorie) Harz,

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel VI1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl-essigsäurea) Piperidin-4-yl-essigsäure

75 g 4-Pyridylessigsäure-hydrochlorid werden mit 750 ml Eisessig (50%ig) versetzt, 6 g Platindioxid zugegeben und bei 3 bar und Raumtemperatur innerhalb 3 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgesaugt. Es wird zweimal mit Aceton und einmal mit Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 71.7 g (92 % der Theorie) weiße Substanz,

Schmelzpunkt: 150-153°C

b) 1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl-essigsäure

Zu einer Lösung von 20 g (0.11 Mol) Piperidin-4-yl-essigsäure in 250 ml 1N Natronlauge tropft man eine Lösung von 24.3 g (0.11 Mol) Di-tert.-Butyldicarbonat in 20 ml Tetrahydrofuran und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Anschließend neutralisiert man mit 250 ml 1N Salzsäure und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 19 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 97-99°C

Beispiel VII1-Benzyl-4-carboxymethyl-piperazina) 1-Benzyl-4-methoxycarbonylmethyl-piperazin

Zu einer Lösung von 8.5 g (0.048 Mol) 1-Benzyl-piperazin in 100 ml Methanol gibt man 4.9 g = 6.7 ml (0.048 Mol) Triethylamin und 7.4 g = 4.6 ml (0.048 Mol) Bromessigsäuremethylester und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird zwischen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt und die wäßrige Phase erneut mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 10.4 g (87 % der Theorie) Öl,

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 1-Benzyl-4-carboxymethyl-piperazin

Zu einer Lösung von 10,4 g (41.9 mMol) 1-Benzyl-4-methoxycarbonylmethyl-piperazin in 120 ml Tetrahydrofuran und 60 ml Wasser gibt man 83.8 ml 1N Natronlauge und rührt 4 Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 83.8 ml 1N Salzsäure zu und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird dreimal mit absolutem Ethanol versetzt, welches jedesmal unter Vakuum abdestilliert wird. Der verbleibende Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol = 1:1 verrührt, anschließend der ausgeschiedene, organische Festkörper abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 7.3 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 190-192°C

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Beispiel VIII4-Carboxymethyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazina) 4-Benzylloxycarbonylmethyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 9.6 g (0.02 Mol) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat und 6.1 g = 8.4 ml (0.06 Mol) Triethylamin in 150 ml Methanol gibt man 4.6 g = 3.2 ml (0.02 Mol) Bromessigsäurebenzylester, erhitzt während 8 Stunden auf Rückflußtemperatur und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die wäßrige Phase wird noch einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3.2 g (40 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 93-94°C

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-Carboxymethyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 4-Benzylloxycarbonylmethyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 5, aber ohne Salzsäure.

Ausbeute: 2.2 g (92 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel IX

1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-piperazin-trifluoracetat

a) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-piperazin

Eine Lösung von 10 g (0.0485 Mol) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-piperazin in 50 ml konzentrierter Salzsäure wird während 10 Stunden in einem Autoklaven auf 180°C erhitzt und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 100 ml Dioxan/Wasser = 1:1 gelöst. Man stellt mit 10N Natronlauge pH 11 ein, tropft eine Lösung von 11 g Di-tert. Butyldicarbonat in 15 ml Dioxan unter Eiskühlung zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 8.09 g (57 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-piperazin

Eine Suspension von 6 g (0.0205 Mol) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-piperazin, 2.4 ml (0.0246 Mol) Bromessigsäuremethylester und 3.4 g (0.0246 Mol) Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid wird während 6 Stunden auf 100°C erhitzt und nach Abkühlen unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt und die wäßrige Phase noch einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan als Elutionsmittel verwendet wird. Der Rückstand wird nach Eindampfen aus Ether/Petrolether kristallisiert.

- 47 -

Ausbeute: 6 g (80 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 62-65°C

c) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-piperazin-trifluoracetat

6 g (0.0165 Mol) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-piperazin werden in 20 ml Methylenchlorid und 20 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man läßt diese Lösung 4 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen und engt dann unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird dreimal mit Aceton versetzt und jedesmal unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 8.95 g (quantitativ),

Schmelzpunkt: 140-143°C

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel X

2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethylbromid

Eine Lösung von 1,0 g 1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin und 0.7 g (0.005 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin in 5 ml 1.2-Dibrommethan wird 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das zunächst 1 % und anschließend 2 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 0.6 g (38 % der Theorie),

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 293/295

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XI1-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-piperazin-hydrochlorida) 4-Aminophenylelessigsäuremethylester-hydrochlorid

Man tropft bei -10°C bis -20°C unter Rühren 7.6 g = 4.7 ml Thionylchlorid in 100 ml Methanol und rührt anschließend während einer halben Stunde bei -20°C. Zu dieser Lösung gibt man bei -20°C 8.0 g (0.053 Mol) 4-Aminophenylelessigsäure, rührt weitere 2 Stunden bei -20°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 9.0 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 194-196°C

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-Benzyl-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 4-Aminophenylelessigsäuremethylester-hydrochlorid, Bis(2-chlorethyl)-benzylamin und N-Ethyl-diisopropylamin analog Beispiel IVc.

Ausbeute: 1.8 g (55 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 73-75°C

Massenspektrum: M⁺ = 324

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

c) 1-(4-Methyloxy-carbonylmethyl-phenyl)-piperazin-hydrochlorid

Hergestellt durch Hydrieren von 4-Benzyl-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-piperazin über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel IVd.

Ausbeute: 1.5 g (quantitativ) Öl,

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

Beispiel XII

(S)-1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-piperazin-2-on

a) 4-(2.2-Diethoxyethylamino)-phenoxyessigsäureethylester

Eine Lösung von 10 g (0.051 Mol) 4-Amino-phenoxyessigsäureethylester, 8.5 ml (0.056 Mol) Bromacetaldehyddiethylacetal und 9.8 ml (0.056 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml trockenem Dimethylformamid wird während 30 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und das verbleibende Öl zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Cyclohexan/Essigester = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen verbleiben 9.9 g (62 % der Theorie) eines fast farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 1:1)

b) 4-[N-(Benzyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-2.2-diethoxyethylaminol]-phenoxyessigsäureethylester

Man läßt eine Lösung von 2.1 g (67 mMol) 4-(2.2-Diethoxyethylamino)-phenoxyessigsäureethylester, 2 g (61 mMol) Benzyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosin, 0.73 ml (67 mMol) N-Methyl-morpholin und 0.9 ml (67 mMol) Chlorameisensäureisobutylester in 50 ml trockenem Dimethylformamid über Nacht bei Raumtemperatur stehen und engt anschließend unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird zwischen 0.5 molarer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und Essigester verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:2 als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen verbleiben 3.3 g (87 % der Theorie) eines fast farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 1:1)

- 50 -

c) (S)-4-Benzylloxycarbonyl-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-piperazin-5-en-2-on

Eine Lösung von 3.3 g (53 mMol) 4-[N-(Benzylloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-2.2-diethoxyethylamino]-phenoxyessigsäure-ethylester in 15 ml Trifluoressigsäure wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:2 als Elutionsmittel verwendet wird. Nach dem Eindampfen verbleiben 3.6 g (76 % der Theorie) als fast farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

d) (S)-1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-piperazin-2-on

Hergestellt durch Hydrieren von 1.7 g (82 mMol) (S)-4-Benzylloxycarbonyl-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-piperazin-5-en-2-on über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel IVd.

Ausbeute: 1.2 g (98 % der Theorie) Öl,

Schmelzpunkt: 93-94°C

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XIII

1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylenamino]-cyclohexan

a) 4-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-cyclohexanon

Zu einer Mischung von 15.0 g (78.8 mMol) 4-(4-Hydroxyphenyl)-cyclohexanon und 12.4 g (90 mMol) Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren 13 ml (78.9 mMol) Bromessigsäure-tert. butylester und rührt über Nacht weiter. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und

- 51 -

verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Cyclohexan kristallisiert. Ausbeute: 17.5 g (73 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 78-80°C
R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2:1)

b) 1-(4-tert-Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyleniminol]-cyclohexan

Eine Mischung aus 4.57 g (15 mMol) 4-(4-tert-Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-cyclohexanon, 3.21 g (15 mMol) 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl-methylamin und 10 g Molekularsieb 3Å in 100 ml Toluol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fügt man erneut 0.75 g 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl-methylamin zu und rührt weitere 8 Stunden bei 60°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Molekularsieb ab und engt das Filtrat unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 8.85 g Rohprodukt.

Beispiel XIV

4-[(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-hydroxyphenyl)-piperidin

a) 1-Benzyl-4-[(1-tert-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-piperidin

Man gibt zu einer Lösung von 20 g (0.1 Mol) N-Benzyl-4-hydroxy-piperidin in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran 4.71 g (0.108 Mol) einer 55%igen Natriumhydrid/Öl-Suspension und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man eine Aufschlämmung von 29.3 g (0.1 Mol) 1-(1-tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan in 30 ml Tetrahydrofuran zu, rührt 2 Tage bei Raumtemperatur weiter und verteilt anschließend zwischen Wasser und Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über

- 52 -

eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol (30:1) und (10:1) als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 16.6 g (42 % der Theorie) oranges Öl,

R_f-Wert; 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

b) 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-piperidin

8.04 g (21 mMol) 1-Benzyl-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-piperidin werden in Methanol über Palladiumhydroxid auf Kohle analog Beispiel 5 erschöpfend hydriert. Ausbeute: 6.21 g (99 % der Theorie).

c) 1-(4-Benzoyloxyphenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-piperidin

Eine Mischung aus 600 mg (2 mMol) 4-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-piperidin, 526 mg (2 mMol) 4-Benzoyloxy-brombenzol, 314 mg (2.8 mMol) Kalium-tert. butylat, 23 mg (0.04 mMol) Bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) und 24 mg (0.08 mMol) Tri-o-tolylphosphin in 20 ml Toluol wird unter Stickstoff 6 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Cyclohexan/Essigester = 2:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 420 mg (44 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2:1)

d) 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-hydroxyphenyl)-piperidin

540 mg (1.1 mMol) 1-(4-Benzoyloxyphenyl)-4-[(1-tert. butyloxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-piperidin werden in Methanol über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 5 erschöpfend hydriert.

Ausbeute: 410 mg (93 % der Theorie) zähes Öl,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel XV

1-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

a) 1-Benzyl-4-[2-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan und 1-Benzylpiperazin analog Beispiel 3.

Ausbeute: 21 g (90 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

b) 1-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-Benzyl-4-[2-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 5.

Ausbeute: 12.4 g (95 % der Theorie) Öl,

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel XVI

1-(trans-4-Methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-2-on

a) 4-trans-[N-(Benzyloxycarbonylglycyl)-N-(2.2-diethoxyethyl)-aminol-cyclohexyloxyessigsäuremethylester

Hergestellt aus N-Benzyloxycarbonyl-glycin, 4-trans-2.2-Diethoxyethylamino-cyclohexyloxyessigsäuremethylester und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1.1.3.3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel IIIId.

Ausbeute: 2.42 g (93 % der Theorie) zähes Öl,

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

- 54 -

b) 4-Benzoyloxycarbonyl-1-(trans-4-methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-5-en-2-on

Hergestellt aus 4-trans-[N-(Benzoyloxycarbonylglycyl)-N-(2.2-diethoxyethyl)-amino]-cyclohexyloxyessigsäuremethylester und Trifluoressigsäure analog Beispiel IIIe.

Ausbeute: 1.33 g (68 % der Theorie) Harz;

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

c) 1-(trans-4-Methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-2-on

Hergestellt durch Hydrieren von 4-Benzoyloxycarbonyl-1-(trans-4-methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-5-en-2-on analog Beispiel IIIf.

Ausbeute: 780 mg (90 % der Theorie) Öl,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel XVII

4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(piperidin-4-yl)-piperazin

a) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[2-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin, 1-Benzyl-piperidin-4-on und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel 11.

Ausbeute: 4.27 g (91 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

b) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(piperidin-4-yl)-piperazin

Hergestellt durch Hydrierung von 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[2-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 5.

- 55 -

Ausbeute: 1.55 g (87 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Beispiel XVIII

trans-4-[(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexan

a) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-cyclohexanol

Hergestellt aus 4-(4-Hydroxyphenyl)-cyclohexanon und Natriumborhydrid analog Beispiel 10.

Ausbeute: 3.9 g (68 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

b) trans-4-(4-Benzoyloxyphenyl)-cyclohexanol

Eine Mischung von 3.9 g (0.02 Mol) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-cyclohexanol, 2.4 ml (0.02 Mol) Benzylbromid und 3.45 g (0.025 Mol) Kaliumcarbonat in 30 ml Dimethylformamid wird einen Tag lang bei Raumtemperatur gerührt, eine Stunde auf 70°C erwärmt und dann nach Abkühlen unter Rühren langsam in 200 ml Wasser eingegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 5.07 g (89 % der Theorie) weiße Kristalle,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

c) trans-1-(4-Benzoyloxyphenyl)-4-[(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan

Hergestellt aus trans-4-(4-Benzoyloxyphenyl)-cyclohexanol und 1-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan analog Beispiel XIVa.

Ausbeute: 1.3 g (39 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

- 56 -

d) trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexan

Hergestellt durch Hydrieren von trans-1-(4-Benzoyloxyphenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexan über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 5.

Ausbeute: 850 mg (81 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Beispiel XIX

[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexan-4-on

a) 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexan-ethylenketal

Hergestellt aus 4-Hydroxy-cyclohexan-ethylenketal und 1-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan analog Beispiel XIVa.

Ausbeute: 6.2 g (27 % der Theorie) Öl,

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

b) [(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexan-4-on

Eine Lösung von 8.5 g (0.024 Mol) 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexan-ethylenketal in 120 ml Eisessig und 30 ml Wasser wird 5 Minuten lang auf 65°C erhitzt. Nach Abkühlen wird zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Cyclohexan/Essigester = 2:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 4 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 48-52°C

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XX1-(3-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetata) 4-tert.Butyloxycarbonyl-1-(3-hydroxyphenyl)-piperazin

Hergestellt durch saure Hydrolyse von 1-(3-Methoxyphenyl)-piperazin mit konzentrierter Salzsäure und anschließende Umsetzung des so hergestellten 1-(3-Hydroxyphenyl)-piperazins mit Di-tert.Butyldicarbonat analog Beispiel IXa.

Ausbeute: 6.5 g roh (quantitativ) Öl,

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

b) 4-tert.Butyloxycarbonyl-1-(3-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 4-tert.Butyloxycarbonyl-1-(3-hydroxyphenyl)-piperazin, Bromessigsäureethylester und Kaliumcarbonat analog Beispiel IXb.

Ausbeute: 3.9 g (46 % der Theorie) amorpher Festkörper,

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

c) 1-(3-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat

Hergestellt aus 4-tert.Butyloxycarbonyl-1-(3-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und Trifluoressigsäure analog Beispiel IXc.

Ausbeute: 3 g (74 % der Theorie), amorpher Festkörper

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XXI

(S)-4-[1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropylloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-piperidin

a) (S)-1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazin

Zu einer Lösung von 0.8 g N-(2.2-Dimethoxyethyl)- β -alanin-ethylester und 1 g N-Benzylloxycarbonyl-L-asparaginsäure- β -methylester in 20 ml Methylenchlorid gibt man unter Rühren und Kühlen mit Eis 44 g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid. Diese Mischung wird 10 Minuten unter Eiskühlung und anschließend 50 Minuten bei Raumtemperatur weiter gerührt. Man gibt unter weiterem Rühren 20 ml Wasser und 10 ml einer 5%igen wässrigen Kaliumhydrogensulfat-Lösung zu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand (1.3 g) wird in 2.5 ml Trifluoressigsäure über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend gibt man 0.5 g p-Toluolsulfonsäure und rührt 4 Stunden bei 70-75°C. Nach Abkühlen wird die Toluol-Lösung mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen wird der Rückstand (0.9 g) in 25 ml Ethanol gelöst und über 0.3 g Palladium auf Kohle (10%ig) mit Wasserstoff erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Es verbleiben 0.9 g eines farblosen Öls.

b) (S)-1-Benzylloxycarbonyl-4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropylloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-piperidin

Man löst 2 g (0.0083 Mol) N-Benzylloxycarbonyl-4-piperidon und 2.27 g (0.0083 Mol) (S)-1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxy-

carbonylmethyl-2-oxo-piperazin in 40 ml absolutem Ethanol und gibt zu dieser Lösung nach 2-stündigem Stehen bei Raumtemperatur unter Rühren 3.4 g (0.016 Mol) Triacetoxyborhydrid, 2.8 ml (0.0092 Mol) Titan(IV)-isopropylat und 1.05 ml Essigsäure und rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2 % bzw. 3 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1.64 g (66 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) (S)-4-[1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropoxyloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-piperidin

0.8 g (1.5 mMol) (S)-1-Benzylloxycarbonyl-1-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropoxyloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-piperidin werden in 80 ml Ethanol über 0.5 g Palladium auf Kohle (10%ig) bei einem Wasserstoff-Druck von 50 psi erschöpfend hydriert. Die Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 0.52 g (88 % der Theorie), Öl

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXII

1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin-hydrochlorid

a) 4-tert.-Butyloxycarbonyl-4-(4-nitro-phenyl)-piperazin

Eine Lösung von 16.5 g (0.067 Mol) 4-Nitrophenyl-piperazin in 500 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur und unter Rühren mit 148 ml 1N Natronlauge versetzt und anschließend mit 17.7 g (0.081 Mol) Di-tert.-butyldicarbonat. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter, destilliert anschließend

- 60 -

unter reduziertem Druck das Tetrahydrofuran ab und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, der Festkörper abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 17.4 g (83.6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146°C

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

b) 1-(4-Amino-phenyl)-4-(4-tert-butyloxycarbonyl-piperazin

Eine Lösung von 10.7 g (0.035 Mol) 4-tert-Butyloxycarbonyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperazin in 200 ml Essigester wird bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoff-Druck von 50-psi über 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) erschöpfend hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Mutterlauge unter Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 9.6 g (100 % der Theorie) Öl, welches kristallisiert,

Schmelzpunkt: 92°C

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 1-(4-Acetamino-phenyl)-4-tert.butyloxycarbonyl-piperazin

Man löst 2.8 g (0,01 Mol) 1-(4-Aminophenyl)-4-tert.butyloxy-carbonyl-piperazin und 0.78 g = 0.7 ml (0.01 Mol) Acetylchlorid in 50 ml trockenem Dimethylformamid, fügt unter Rühren und bei Raumtemperatur tropfenweise 1.3 g = 1.8 ml (0.013 Mol) Triethylamin zu und rührt über Nacht weiter. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und 1 Salzsäure. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 2.0 g (62.0 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 143°C

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 61 -

d) 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-
1-tert.butylloxycarbonyl-piperazin

Zu einer Lösung von 2.0 g (6.3 mMol) 1-(4-Acetaminophenyl)-4-tert.butylloxycarbonyl-piperazin in 20 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur und unter Rühren 0.74 g (6.6 mMol) Kalium-tert.butylat und rührt während weiterer 30 Minuten. Anschließend tropft man unter weiterem Rühren 1.0 g = 0.6 ml (6.3 mMol) Bromessigsäuremethylester zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Nach dieser Zeit gießt man auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit 0.5 molarer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 1.8 g (73.4 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 391$

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e) 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-
piperazin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 1.77 g (4.5 mMol) 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-tert.butylloxycarbonyl-piperazin in 20 ml Methanol gibt man 15 ml etherischer Salzsäure und läßt 5 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen. Hiernach engt man unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1.5 g (quantitativ) Öl,

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXIII

1-[4-(N-n-Butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-
phenyl]-piperazin-hydrochlorid

a) 4-tert.Butylloxycarbonyl-1-(4-n-butylsulfonylamino-phenyl)-
piperazin

Man löst 2,8 g (0,01 Mol) 1-(4-Aminophenyl)-4-tert.butylloxycarbonyl-piperazin und 1,7 g = 1,4 ml (0,01 Mol) n-Butansulfo-

- 62 -

nylchlorid in 50 ml trockenem Methylenchlorid, fügt unter Rühren und bei Raumtemperatur tropfenweise 1,0 g = 1,0 ml (0,013 Mol) Pyridin zu und rührt über Nacht weiter. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und 1n Salzsäure. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 3.9 g (quantitativ) Öl,

Massenspektrum: $M^+ = 397$

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-[4-(N-n-butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 4,0 g (0,01 Mol) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-(4-n-butylsulfonylamino-phenyl)-piperazin, 1,3 g (0,011 Mol) Kalium-tert. butylat und 1,8 g = 1,1 ml (0,011 Mol) Bromessigsäuremethylester in 10 ml trockenem Dimethylsulfoxid analog Beispiel XXIId.

Ausbeute: 4.6 g (97,3 % der Theorie) Öl,

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 1-[4-(N-n-Butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3,0 g (6,4 Mol) 4-tert. Butyloxycarbonyl-1-[4-(N-n-butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin und 10 ml etherischer Salzsäure in 10 ml Methanol analog Beispiel XXIIE.

Ausbeute: 2.6 g (quantitativ) Öl,

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Man läßt eine Lösung von 450 mg (1.2 mMol) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid in 25 ml 3N Salzsäure während 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen und engt anschließend unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende feste Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 400 mg (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 258-260°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 348$

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid.

Ausbeute: 96 % der Theorie amorpher Festkörper,

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f-Wert: 0.70 (Reversed-Phase Platte RP 18; Methanol/50%ige Kochsalz-Lösung = 3:2)

(2) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 268-271°C (Zers.)

- 64 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 346$

R_f -Wert: 0.65 (Reversed-Phase Platte RP 18; Methanol/50%ige
Kochsalz-Lösung = 3:2)

(3) 1-[3.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[3.4-di-(methoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-121°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 421$

R_f -Wert: 0.65 (Reversed-Phase Platte RP 18; Methanol/50%ige
Kochsalz-Lösung = 3:2)

(4) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-acetyl]-piperazin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-acetyl]-piperazin-hydrochlorid.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 88-90°C

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f -Wert: 0.08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(5) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-piperazin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-piperazin-hydrochlorid.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 73-78°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(6) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(4-piperazinyl)-carbonyl-methyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(4-piperazinyl)-carbonylmethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-252°C

Massenspektrum: M^+ = 362

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(7) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 83 % der Theorie amorpher Festkörper,

Massenspektrum: M^+ = 361

R_f -Wert: 0.70 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Kochsalz-Lösung = 3:2)

(8) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperazin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperazin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 253-256°C

Massenspektrum: M^+ = 348

R_f -Wert: 0.07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(9) 1-(4-Carboxymethyl-phenyl)-4-[2-(piperazin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-4-[2-(piperazin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-238°C

Massenspektrum: M^+ = 332

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(10) (S)-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-
4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus (S)-1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 109-115°C (Zers.)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 482

R_f-Wert: 0.55 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

(11) 1-[2.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-
piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[2.4-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(12) 1-[3.5-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-
piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[3.5-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(13) 1-(3-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-
piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(3-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

Massenspektrum: M⁺ = 347

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 2:1:0.25)

(14) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-
oxycarbonyl]-piperazin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-
4-[(piperidin-4-yl)-oxycarbonyl]-piperazin-hydrochlorid und
Trifluoressigsäure.

(15) 1-(2-Carboxy-benzo-1.3-dioxol-5-yl)-4-[2-(piperidin-
4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(2-Ethoxycarbonyl-benzo-1.3-dioxol-5-yl)-
4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(16) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-
ethyl]-piperidin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(pi-
peridin-4-yl)-ethyl]-piperidin-hydrochlorid.

(17) 1-(4-Carboxymethylamino-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-
ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethylamino-phenyl)-
4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(18) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-
4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-
2-(4-methoxybenzyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-
3-on-hydrochlorid.

(19) (S)-4-[1-(2-Carboxyethyl)-3-isopropylloxycarbonyl-2-oxo-
piperazinyl]-1-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-hydrochlo-
rid

Hergestellt aus (S)-4-[1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3--isopro-
pyloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-1-[2-(piperidin-4-yl)-
ethyl]-piperidin-hydrochlorid.

Ausbeute: 83 % der Theorie, amorph

Massenspektrum: (M+H) = 467

R_f-Wert: 0.65 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

(20) (R)-2-Benzyl-1-(4-carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid

Hergestellt aus (R)-2-Benzyl-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid.

(21) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methylaminol]-cyclohexan-dihydrochlorid

Hergestellt aus trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxyphenyl)-4-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylaminol-cyclohexan und 6N Salzsäure/Essigsäure = 1:1.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 309-311°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 346

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(22) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-methyl-methylaminol]-cyclohexan-dihydrochlorid

Hergestellt aus trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxyphenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-methylaminol]-cyclohexan und 6n-Salzsäure/Essigsäure = 1:1.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 123-126°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 360

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(23) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-piperidin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-piperidin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie, amorpher Festkörper

Massenspektrum: $M^+ = 348$

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(24) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-piperidin-4-yl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[1-(2-Methoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-trihydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 341-345°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 352$

R_f -Wert: 0.09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(25) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-hydrochlorid

Hergestellt aus trans-1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-hydrochlorid und 6N Salzsäure/Essigsäure = 1:1.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242-245°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 348$

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(26) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-acetyl-methylamino]-cyclohexan-hydrochlorid

Hergestellt aus trans-1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-acetyl-methylamino]-cyclohexan-hydrochlorid und 6N Salzsäure.

Ausbeute: quantitativ,

Schmelzpunkt: 113-115°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 388$

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(27) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-piperidino)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-ditrifluoracetat

Hergestellt aus trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-piperidino)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: quantitativ, Harz

Massenspektrum: $M^+ = 354$

R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(28) 1-(3-Carboxymethyloxy-pyridazin-6-yl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-pyridazin-6-yl)-piperazin.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-270°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 350$

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(29) cis/trans-1-(4-Carboxymethyl-piperazino)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid

Hergestellt aus cis/trans-1-(4-Methoxycarbonylmethyl-piperazino)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid.

Ausbeute: quantitativ,

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 340$

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(30) cis/trans-1-[4-(1-Carboxyprop-2-yl)-piperazino]-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid

Hergestellt aus cis/trans-1-[4-(1-Methoxycarbonylprop-2-yl)-piperazino]-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 90-110°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 368$

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(31) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methy-aminol-piperidin-dihydrochlorid]

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid.

(32) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-methyl-methylaminol-piperidin-dihydrochlorid]

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-methyl-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid.

(33) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-benzyl-methylaminol-piperidin-dihydrochlorid]

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-benzyl-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid.

(34) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-aminomethyl]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-aminomethyl]-piperidin-dihydrochlorid.

(35) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-benzyl-aminomethyl]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-benzyl-aminomethyl]-piperidin-dihydrochlorid.

(36) 4-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-1-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-1-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-dihydrochlorid.

(37) 1-[4-(1,2-Dicarboxy-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(1,2-Dimethoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(38) 1-[4-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(39) 1-[4-(1-Carboxy-3-hydroxy-propyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(1-Methoxycarbonyl-3-hydroxy-propyl)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(40) 1-[4-(1-Carboxy-2-(4-chlorphenyl)-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

(41) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid.

(42) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2.5-dion-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2.5-dion-hydrochlorid.

(43) 1-[4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 78.3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-121°C

Massenspektrum: $M^+ = 388$

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(44) 1-[4-(N-n-Butylsulfonyl-N-carboxymethyl-amino)-phenyl]-
4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(N-n-Butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 75.9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 104-105°C

Massenspektrum: $M^+ = 466$

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Beispiel 2

1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Eine Lösung von 1.0 g (2.2 mMol) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin in 20 ml Methanol und 30 ml etherischer Salzsäure wird während 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende feste Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f -Wert: 0.08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-2-on und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212-217°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 389$

R_f -Wert: 0.09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-piperazin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 253-256°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 359$

R_f -Wert: 0.36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(3) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-acetyl]-piperazin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-acetyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98-99°C

Massenspektrum: $M^+ = 375$

R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-piperazin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-231°C (Zers.)

Massenspektrum: M^+ = 375

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(5) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperazin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-212°C (Sintern ab 160°C)

Massenspektrum: M^+ = 362

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(6) 1-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-4-[2-(piperazin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-piperazin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-242°C

Massenspektrum: M^+ = 346

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(7) (S)-1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus (S)-4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-piperazin-2-on und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 77 % der Theorie, Schaum

Schmelzpunkt: 212-217°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 509$

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(8) 1-[2.4-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[2.4-di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin und Trifluoressigsäure.

(9) 1-[3.5-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[3.5-di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin und Trifluoressigsäure.

(10) 1-(3-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(3-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und etherischer Salzsäure in Methanol.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: $>270^{\circ}\text{C}$

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 2:1:0.25)

(11) 1-(2-Ethoxycarbonyl-benzo-1.3-dioxo-5-yl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(2-ethoxycarbonyl-benzo-1.3-dioxo-5-yl)-piperazin und Trifluoressigsäure.

(12) 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und Trifluoressigsäure.

(13) 1-(4-Ethoxycarbonylmethylamino-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und Tri-fluoressigsäure.

(14) 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-(4-methoxybenzyl)-piperazin-3-on und Trifluoressigsäure.

(15) (S)-4-[1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropoxy-carbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-1-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-hydrochlorid

Hergestellt aus (S)-4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropoxy-carbonylmethyl]-2-oxo-piperazinyl]-piperidin und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(16) (R)-2-Benzyl-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid

Hergestellt aus (R)-2-Benzyl-4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-3-on und Trifluoressigsäure.

(17) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-piperidin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: quantitativ,

Schmelzpunkt: 195-198°C

Massenspektrum: $M^+ = 362$

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(18) 1-(trans-4-Carboxymethyloxy-cyclohexyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(trans-4-carboxymethyloxy-cyclohexyl)-piperazin und konz. Salzsäure/Wasser = 1:1.

Ausbeute: quantitativ,

Schmelzpunkt: 288-289°C (Zers.)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 354

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(19) 1-(trans-4-Methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(trans-4-methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-2-on und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 255-256°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 381

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(20) 1-(1-Methoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(1-methoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 294-297°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 352

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

- 79 -

(21) 1-[1-(2-Methoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[1-(2-methoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 324-326°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 366$

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.25)

(22) trans-[1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-hydrochlorid

Hergestellt aus trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-cyclohexan und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-200°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(23) trans-1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-acetyl-methylamino]-cyclohexan-hydrochlorid

Hergestellt aus trans-[1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-acetyl-methylamino]-cyclohexan and etherischer Salzsäure.

Ausbeute: quantitativ,

Schmelzpunkt: 90-92°C

Massenspektrum: $M^+ = 402$

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

- 80 -

(24) cis/trans-1-(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperazino)-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid

Hergestellt aus cis/trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-(4-methoxycarbonylmethyl)-piperazino]-cyclohexan und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-228°C

Massenspektrum: $M^+ = 353$

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(25) cis/trans-1-[4-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperazino]-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid

Hergestellt aus cis/trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-[4-(2-ethoxycarbonylethyl)-piperazino]-cyclohexan und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 285-288°C

Massenspektrum: $M^+ = 381$

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(26) cis/trans-1-[4-(1-Methoxycarbonylprop-2-yl)-piperazino]-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid

Hergestellt aus cis/trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-[4-(1-methoxycarbonylprop-2-yl)-piperazino]-cyclohexan und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 281-285°C

Massenspektrum: $M^+ = 381$

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(27) 1-[4-(1-Methoxycarbonylethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(1-methoxycarbonylethyloxy)-phenyl]-piperazin und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-270°C

Massenspektrum: $M^+ = 375$

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(28) 1-[4-(2-Ethoxycarbonylprop-2-yloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(2-ethoxycarbonylprop-2-yloxy)-phenyl]-piperazin und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 260-266°C

Massenspektrum: $M^+ = 403$

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(29) 1-[4-(1-Methoxycarbonylbenzyl)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(1-methoxycarbonylbenzyl)-phenyl]-piperazin und etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224-228°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 438$

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

- 82 -

(30) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylamino]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und etherischer Salzsäure.

(31) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-methyl-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-methylamino]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und etherischer Salzsäure.

(32) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-benzyl-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-benzyl-methylamino]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und etherischer Salzsäure.

(33) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-aminomethyl]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-aminomethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und etherischer Salzsäure.

(34) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-benzyl-aminomethyl]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-benzyl-aminomethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und etherischer Salzsäure.

(35) 4-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-1-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperidin und etherischer Salzsäure.

(36) 1-[4-(1.2-Dimethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(1.2-dimethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl]-piperazin und Trifluoressigsäure.

(37) 1-[4-(1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(1-methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyloxy)-phenyl]-piperazin und Trifluoressigsäure.

(38) 1-[4-(2-(4-Chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(2-(4-chlorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl]-piperazin und etherische Salzsäure.

(39) 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-3-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-3-on und etherischer Salzsäure.

(40) 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2.5-dion-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-2.5-dion und etherischer Salzsäure.

(41) 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin.

Ausbeute: 99,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-199°C

- 84 -

Massenspektrum: $M^+ = 402$

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(42) 1-[4-(N-n-Butylsulfonyl N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid
Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(N-n-butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin.

Ausbeute: 85,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194-196°C

Massenspektrum: $M^+ = 480$

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel 3

4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-piperazin

Eine Lösung von 4.8 g (0.01 Mol) 1-(4-Methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat, 3.0 g (0.01 Mol) 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan und 3.9 g = 5.2 ml (0.03 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin in 100 ml Methanol wird während 24 Stunden auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Anschließend wird das Methanol unter Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 3 % Methanol enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2.1 g (46.6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 197-199°C

Massenspektrum: $M^+ = 461$

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 3 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[2-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-2-on

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-2-on-hydrochlorid und 1-[(1-tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94-96°C

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 4-[2-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-piperazin und 1-[(1-tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-94°C

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(3) 4-[2-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[3,4-di-(methoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[3,4-Di-(methoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin und 1-[(1-tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 30 % der Theorie, Harz

Massenspektrum: M⁺ = 549

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(4) 4-[2-(1-tert-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl]-2-methyl-piperazin

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-2-methyl-piperazin-trifluoracetat und 1-[(1-tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

- 86 -

Ausbeute: 70 % der Theorie, Öl

Massenspektrum: M^+ = 475

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(5) (S)-4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-(4-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-pipe-
razin-2-on

Hergestellt aus (S)-1-(4-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-piperazin-2-on und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 42 % der Theorie, amorpher Festkörper

Massenspektrum: M^+ = 609

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

(6) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-[2.4-di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[2.4-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

(7) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-[3.5-di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[3.5-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-piperazin und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

(8) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-(3-ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 1-(3-Ethoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80-82°C

Massenspektrum: M^+ = 475

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(9) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonylmethylamino-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 1-(4-Ethoxycarbonylmethylamino-phenyl)-piperazin und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

(10) (S)-1-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropoxyloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-piperidin

Hergestellt aus (S)-4-[1-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isopropoxyloxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazinyl]-piperidin und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 26 % der Theorie, amorpher Festkörper

Massenspektrum: $M^+ = 594$

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(11) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(trans-4-methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-2-on

Hergetellt aus 1-(trans-4-Methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-piperazin-2-on und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Massenspektrum: $M^+ = 481$

Schmelzpunkt: 85-87°C

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(12) 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-4-[2-(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin-hydrochlorid und 1-[(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 34.8 % der Theorie, Öl

Massenspektrum: $M^+ = 502$

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 88 -

(13) 4-[2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(N-n-butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[4-(N-n-butylsulfonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin-hydrochlorid und 1-[(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-2-methansulfonyloxy-ethan.

Ausbeute: 69.9 % der Theorie, Öl

Massenspektrum: M^+ = 580

R_f -Wert: 0.77 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 4

4-[(1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-acetyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Eine Mischung von 1.5 g (0.0062 Mol) 1-tert.-Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl-essigsäure, 2.94 g (0.0062 Mol) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat, 1.9 g = 2.6 ml (0.0185 Mol) Triethylamin und 2.0 g (0.0062 Mol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1.1.3.3-tetramethyluronium-tetrafluorborat in 100 ml trockenem Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der verbleibende Rückstand zwischen gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 3 % Methanol enthält als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1.3 g (44 % der Theorie), amorpher Festkörper

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 4 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- 89 -

(1) 4-[4-(1-Benzyl-piperazinyl)-acetyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat und 1-Benzyl-4-carboxymethyl-piperazin.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128-130°C

Massenspektrum: $M^+ = 466$

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(2) 4-[4-(1-Benzyl-piperazinyl)-carbonylmethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 4-Carboxymethyl-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin und 1-Benzyl-piperazin.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95-96°C

Massenspektrum: $M^+ = 466$

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1).

Beispiel 5

1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-piperazin-hydrochlorid

2.0 g (4.3 mMol) 4-[(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin werden in Gegenwart von 4.3 ml 1N Salzsäure über 0.5 g Palladium auf Kohle (10%ig) in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 1.5 g (84.8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 90-92°C

Massenspektrum: $M^+ = 376$

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Analog Beispiel 5 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(4-piperazinyl)-acetyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[4-(1-Benzyl-piperazinyl)-acetyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-72°C

Massenspektrum: $M^+ = 376$

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(2) 1-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(4-piperazinyl)-carbonylmethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[4-(1-Benzyl-piperazinyl)-carbonylmethyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 53-58°C

Massenspektrum: $M^+ = 376$

R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(3) 1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-oxycarbonyl]-piperazin

Hergestellt aus 4-[(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-oxycarbonyl]-1-(4-tert. butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin.

Beispiel 6

4-[(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 1.3 g (0.008 Mol) 1.1'-Carbonyl-di-(1.2.4-triazol) in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man bei 0°C 1.5 g (0.008 Mol) 1-Benzyl-4-amino-piperidin und rührt 30 Mi-

- 91 -

nuten lang bei 0°C und 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 3.8 g (0.008 Mol) 1-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-piperazin-trifluoracetat und 2.4 g = 3.3 ml (0.024 Mol) Triethylamin zu, erhitzt während 2 Stunden auf 80°C und rührt noch weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 3 % Methanol enthält als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2.0 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140-141°C

Massenspektrum: $M^+ = 466$

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 7

1-(4-Carboxymethoxyphenyl)-4-[(4-piperazinyl)-acetyl]-piperazin

Zu einer Lösung von 0.6 g (1.3 mMol) 1-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-4-[(4-piperazinyl)-acetyl]-piperazin-dihydrochlorid in 8 ml Tetrahydrofuran und 4 ml Wasser gibt man 5.3 ml einer 1N Natronlauge und läßt bei Raumtemperatur 3 Stunden lang stehen. Nach dieser Zeit gibt man 5.3 ml 1N Salzsäure zu und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird dreimal mit Aceton versetzt und jedesmal zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit einer Mischung aus Methylenchlorid/Methanol = 1:1 verrührt. Die ausgeschiedenen anorganischen Salze werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 52 % der Theorie, amorpher Schaum

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

- 92 -

Analog Beispiel 7 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 1-(trans-4-Carboxymethyloxy-cyclohexyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on

Hergestellt aus 1-(trans-4-Methoxycarbonylmethyloxy-cyclohexyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on-dihydrochlorid.

Ausbeute: quantitativ,

Schmelzpunkt: 305-307°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 368$

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(2) 1-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-(1-Methoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-trihydrochlorid.

Ausbeute: quantitativ,

Schmelzpunkt: 262-264°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 339$

R_f-Wert: 0.065 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(3) cis/trans-1-[4-(2-Carboxyethyl)-piperazino]-4-[(piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid

Hergestellt aus cis/trans-1-[4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazino]-4-[(4-piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan-trihydrochlorid und Lithiumhydroxid.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-256°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 354$

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

- 93 -

(4) 1-[4-(1-Carboxyethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[4-(1-Methoxycarbonylethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Lithiumhydroxid.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 278-288°C

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(5) 1-[4-(2-Carboxyprop-2-yloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Hergestellt aus 1-[4-(2-Ethoxycarbonylprop-2-yloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Lithiumhydroxid.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 262-265°C

Massenspektrum: $M^+ = 375$

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 1:1:0.2)

(6) 1-[4-(1-Carboxybenzyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[4-(1-Methoxycarbonylbenzyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Lithiumhydroxid.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >250°C

Massenspektrum: $M^+ = 423$

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

Beispiel 8

4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethyl]-
1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-piperazin

Eine Lösung von 1.63 g (3.4 mMol) 1-(4-Methoxycarbonylmethyl-oxy-phenyl)-piperazin-trifluoracetat, 1.0 g (3.4 mMol) 2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethylbromid und 1.32 g = 1.8 ml (10.2 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin in 5 ml Methanol wird 24 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Methanol wird unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 99:1:0.1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 1.6 g (quantitativ) Öl,

Massenspektrum: M^+ = 462

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Analog Beispiel 8 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethyl]-
1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-piperazin

Hergestellt aus 1-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-piperazin-hydrochlorid und 2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-yl)-ethylbromid.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 161-180°C (Zers.)

Massenspektrum: M^+ = 446

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 9

1-[3.4-Di-(ethoxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

In eine Suspension von 200 mg (0.405 mMol) 1-[3.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperidin-dihydrochlorid in 50 ml absolutem Ethanol wird unter Rühren und Kühlen mit Eis Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, wobei eine klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0.2 g (83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 161-163°C (Zers.)

Massenspektrum: M^+ = 477

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Analog Beispiel 9 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 1-[3.4-Di-(isobutyloxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[3.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: 156-158°C (Zers.)

Massenspektrum: M^+ = 533

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(2) 1-[3.4-Di-(cyclohexyloxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[3.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

Schmelzpunkt: 148-152°C

- 96 -

Massenspektrum: M^+ = 585

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(3) 1-[3.4-Di-[(cyclopentyloxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-[3.4-Di-[(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

Schmelzpunkt: 88-90°C

Massenspektrum: M^+ = 557

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

Beispiel 10

1-(4-Isobutyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin

Zu einer Suspension von 0.6 g (1.4 mMol) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid in 30 ml Isobutanol gibt man 20 ml etherischer Salzsäure und destilliert den Ether bei 50°C ab. Anschließend erhitzt man während 12 Stunden auf 130°C. Die so entstandene Lösung wird abgekühlt und mit Ether verdünnt. Der ausgeschiedene Festkörper wird abgesaugt und mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 250 mg (43.4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 137-139°C

Massenspektrum: M^+ = 403

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Analog Beispiel 10 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 1-(4-Cyclohexyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Cyclohexanol bei 180°C.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-250°C

Massenspektrum: $M^+ = 429$

R_f -Wert: 0.40 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/50%ige Kochsalz-Lösung = 3:2)

(2) 1-(4-Cyclopentyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

(3) 1-(4-n-Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und n-Butanol.

(4) 1-(4-Cycloheptyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Cycloheptanol.

(5) 1-(4-Cyclohexyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie, amorpher Festkörper

Massenspektrum: $M^+ = 443$

R_f -Wert: 0.27 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

Beispiel 11

trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylamino]-cyclohexan

Zu einer Lösung von 8.85 g (15 mMol) 1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylenimino]-cyclohexan in 40 ml trockenem Methanol gibt man bei -18°C unter Rühren portionsweise 0.23 g (6.1 mMol) Natriumborhydrid und rührt weitere 2.5 Stunden bei -15°C und anschließend 1 Tag bei Raumtemperatur. Man engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein, verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigester, trocknet die organische Phase und dampft sie unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3.88 g (44 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 64-67°C

Massenspektrum: M^+ = 502

R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 12

trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-methylamino]-cyclohexan

Zu einer Lösung von 502 mg (1 mMol) trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylamino]-cyclohexan in 20 ml Methanol gibt man bei Raumtemperatur und unter Rühren 160 ml (2 mMol) Formalin-Lösung (37%ig) und 135 mg (2 mMol) Natriumcyanborhydrid, rührt 1 Stunde lang weiter und dampft unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Am-

- 99 -

moniak = 19:1:0.1 und 9:1:0.1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 370 mg (72 % der Theorie), Öl

Massenspektrum: M^+ = 516

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Analog Beispiel 12 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(trans-4-carboxymethyloxy-cyclohexyl)-piperazin

Hergestellt aus 450 mg (2.6 mMol) 4-Carboxymethyloxy-cyclohexanon, 770 mg (2.6 mMol) 1-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin, 0.15 ml (2.6 mMol) Essigsäure und 260 mg (3.9 mMol) Natriumcyanborhydrid in 30 ml Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 28 % der Theorie, Schaum

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(2) trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-piperidino)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexan

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexanon, 4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-piperidin und Natriumtriacetoxyborhydrid.

Ausbeute: 9 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(3) cis/trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-1-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazino)-cyclohexan

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methyloxy]-cyclohexanon, 1-Methyloxycarbonylmethyl-piperazin und Natriumtriacetoxyborhydrid.

Ausbeute: 18 % der Theorie, Öl

- 100 -

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(4) cis/trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-[4-(2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinol-cyclohexan
Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexanon, 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperazin und Natriumtriacetoxymagnesiumhydrid.

Ausbeute: 85 % der Theorie, Öl

Massenspektrum: M⁺ = 481

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(5) cis/trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-[4-(1-methoxycarbonylprop-2-yl)-piperazinol-cyclohexan

Hergestellt aus 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-cyclohexanon, 1-(1-Methoxycarbonylprop-2-yl)-piperazin und Natriumcyanborhydrid.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-72°C

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 13

4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-piperidin

Hergestellt aus 400 mg (1 mMol) 4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-hydroxyphenyl)-piperidin, 0.1 ml (1 mMol) Bromessigsäuremethylester und 166 mg (1.2 mMol) Kaliumcarbonat und 10 ml Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa.

Ausbeute: 340 mg (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 77-79°C

Massenspektrum: M⁺ = 462

- 101 -

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Analog Beispiel 13 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(1-methoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(piperidin-4-yl)-piperazin und Bromessigsäuremethylester.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 71-74°C

Massenspektrum: M⁺ = 452

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(2) trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-cyclohexan

Hergestellt aus trans-4-[(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-1-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexan und Bromessigsäuremethylester.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-72°C

Massenspektrum: M⁺ = 461

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

(3) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(1-methoxycarbonylethoxy)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-piperazin und 2-Brom-propionsäuremethylester.

Ausbeute: 90 % der Theorie, Öl

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.1)

- 102 -

(4) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-[4-(2-ethoxycarbonylpropyloxy)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-piperazin und 2-Brom-isobuttersäureethylester.

Ausbeute: 47 % der Theorie, Öl

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/ = 20:1)

(5) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-[4-(1-methoxycarbonylbenzyl)-phenyl]-piperazin

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-piperazin und α -Brom-phenylessigsäuremethylester.

Ausbeute: 93 % der Theorie, Öl

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 20:1:0.1)

Beispiel 14

4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-
1-[1-(2-methoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin

Eine Lösung von 730 mg (1.9 mMol) 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-(piperidin-4-yl)-piperazin und 0.18 ml (2 mMol) Acrylsäuremethylester in 10 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 19:1:0.1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 840 mg (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 95-97°C

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 15

trans-[1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxyphenyl)-4-[(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-N-acetyl-methylamino]-cyclohexan

Zu einer Lösung von 740 mg (1.5 mMol) trans-1-(4-tert. Butyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[(1-tert. butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-methylamino]-cyclohexan und 0.3 ml (2.1 mMol) Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid tropft man unter Rühren und bei -10°C eine Lösung von 0.14 ml (2.0 mMol) Acetylchlorid in 5 ml Methylenchlorid und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man wäscht mit Wasser und engt die organische Phase unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol = 30:1 als Elutionsmittel verwendet wird. Ausbeute: 690 mg (86 % der Theorie), Harz

Massenspektrum: $M^+ = 544$

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 16

1-[4-(1-Methoxycarbonyl-3-hydroxy-propyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[2-(1-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-phenyl]-piperazin und etherischer Salzsäure in Methanol. Das Produkt ist mit dem entsprechenden Lacton verunreinigt.

Schmelzpunkt: ab 220°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 406$

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

- 104 -

Beispiel 17

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 18

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

- 105 -

Beispiel 19

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 20

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

- 106 -

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 21**Kapseln mit 50 mg Wirkstoff**

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 22**Kapseln mit 350 mg Wirkstoff**

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg

- 107 -

(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

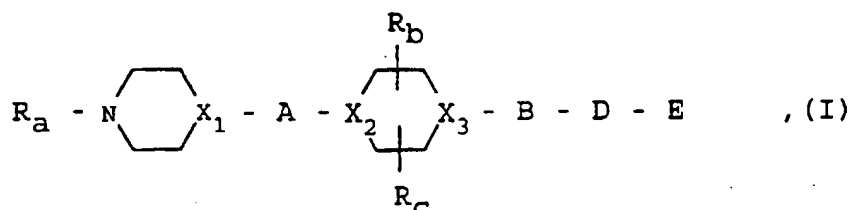
Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche

1. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N- C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -alkyl)aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder einen in vivo abspaltbaren Rest,

R_b und R_c , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine $-HCR_1-HCR_2-$, $-CO-HCR_1-$, $-HCR_1-CO-$, $-NR_3-HCR_1-$, $-HCR_1-NR_3-$, $-NR_2-CO-$, $-CO-NR_2-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-O-HCR_1-$ oder $-CHR_1-O$ -Gruppe, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Phenylgruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe darstellen,

X_1 , X_2 und X_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X_2 oder X_3 oder X_2 und X_3 jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe durch R_D und R_C substituiert sein kann sowie R_D und R_C wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Phenyl-, Cyclohexyl-, Pyridinylen-, Pyridazinylen-, Pyrimidinylen- oder Pyrazinylen-Gruppe,

D eine $-O-R_1CR_4-CO-$, $-NR_3-HCR_1-CO-$, $-NR_3-CH_2CH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-CHR_1CH_2CO-$ oder $(-O)_2CH-CO$ -Gruppe, in denen

R_1 und R_3 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- C_{1-3} -alkyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

und E eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Koh-

lenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyl-oxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyloxygruppe oder eine $R_7\text{-CO-O-}(R_5\text{CR}_6)\text{-O-Gruppe}$, in der

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe und

R_7 eine C_{1-5} -Alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine α -Aminogruppe einer natürlichen D- oder L-Aminosäure und deren Esterbedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Ausdrücken "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Ni-

- 111 -

tro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonylalkoxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder tri-substituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

unter den Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester,

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

2. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-,

- 112 -

C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder einen in vivo abspaltbaren Rest,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine -HCR₁-HCR₂-, -CO-HCR₁-, -HCR₁-CO-, -NR₃-HCR₁-, -HCR₁-NR₃-, -NR₂-CO-, -CO-NR₂-, -O-CO-, -CO-O-, -O-HCR₁- oder -CHR₁-O-Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe darstellen,

X₁, X₂ und X₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X₂ oder X₃ oder X₂ und X₃ jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylengruppe durch

- 113 -

R_b und R_c substituiert sein kann sowie R_b und R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Phenyl-, Cyclohexyl- oder Pyridazinylengruppe,

D eine $-O-R_1CR_4-CO-$, $-NR_3-HCR_1-CO-$, $-NR_3-CH_2CH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-CHR_1CH_2CO-$ oder $(-O)_2CH-CO-$ Gruppe, in denen

R_1 und R_3 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- C_{1-3} -alkyl- oder Pyridylgruppe darstellt,

und E eine Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{3-9} -Cycloalkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy- oder $R_7-CO-O-(R_5CR_6)-O$ -Gruppe, in der

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe und

R_7 eine C_{1-5} -Alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

bedeuten, wobei unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Ausdrücken "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkanoylamino-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonylalkoxy-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 114 -

unter den Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester,

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

3. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine -CH₂CH₂-, -CO-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-NR₃-, -NR₃-CH₂-, -NH-CO-, -O-CO- oder -CH₂-O-Gruppe, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe darstellt,

X_1 , X_2 und X_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X_2 oder X_3 oder X_2 und X_3 jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 4-Piperidinyllengruppe oder eine 1,4-Piperazinyllengruppe, in der eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten 1,4-Piperazinyllengruppen durch eine Carboxymethyl- oder C_{1-5} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können, eine gegebenenfalls durch eine E-CO-CH₂-Gruppe substituierte 1,3- oder 1,4-Phenylengruppe, wobei E wie nachstehend definiert ist, eine 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Pyridazinyllengruppe,

D eine -O- R_1 CR₄-CO-, -CH₂CO-, -CHR₁CH₂CO-, -NR₃CH₂CO- oder (-O-)₂CH-CO-Gruppe, in denen

R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, Carboxymethyl-, Benzyl-, Chlorbenzyl- oder Phenylgruppe darstellen,

und E eine Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{3-9} -Cycloalkoxy- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxygruppe bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehenden erwähnten Ester einer natürlichen α -Aminosäure deren C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -al-

kylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder C₄₋₇-Cycloalkylether zu verstehen sind,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

4. Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Benzyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder die Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure sowie deren Ester und Ether,

A eine -CH₂CH₂-, -CO-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-NR₃-, -NR₃-CH₂- oder -NH-CO-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder n-Butylsulfonylgruppe darstellt,

X₁, X₂ und X₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe, wobei in vorstehend erwähnten heterocyclischen Ringen, in denen X₂ oder X₃ oder X₂ und X₃ jeweils ein Stickstoffatom darstellen, zusätzlich jeweils eine mit einem Ringstickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine 4-Piperidinylengruppe oder eine 1,4-Piperazinylengruppe, in der eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten 1,4-Piperazinylengruppen

- 117 -

durch eine Carboxymethyl- oder C_{1-5} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können, eine gegebenenfalls durch eine E-CO-CH₂-Gruppe substituierte 1,3- oder 1,4-Phenylengruppe, wobei E wie nachstehend definiert ist, eine 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Pyridazinylengruppe,

D eine -O-R₁CH-CO-, -O-(CH₃CCH₃)-CO-, -CH₂CH₂CO-,
-(CHCH₃)CH₂CO-, -NHCH₂CO- oder (-O-)₂CH-CO-Gruppe, in denen

R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R₁ ein Wasserstoffatom, Methyl-, 2-Hydroxyethyl-, Carboxymethyl-, Benzyl-, Chlorbenzyl- oder Phenylgruppe darstellt,

und E eine Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxy-, C_{3-9} -Cycloalkoxy- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxygruppe bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehenden erwähnten Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter den Ethern der Seitenkette einer natürlichen D- oder L- α -Aminosäure deren C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- oder C_{4-7} -Cycloalkylether zu verstehen sind,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

5. Folgende Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,

- 118 -

- (2) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on,
- (3) 1-[3.4-Di-(carboxymethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,
- (4) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-2-methyl-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,
- (5) trans-1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-4-[(piperidin-4-yl)-N-methyl-methylamino]-cyclohexan,
- (6) 1-(trans-4-Carboxymethyloxy-cyclohexyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin-2-on,
- (7) 1-[4-(1-Carboxybenzyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin,

deren C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylester, deren Stereoisomere, einschließlich deren Gemische, und deren Salze.

6. 1-(4-Cyclohexyloxycarbonylmethyloxy-phenyl)-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin und dessen Salze.

7. 1-[3.4-Di-(cyclopentyloxycarbonylmethyloxy)-phenyl]-4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-piperazin und dessen Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

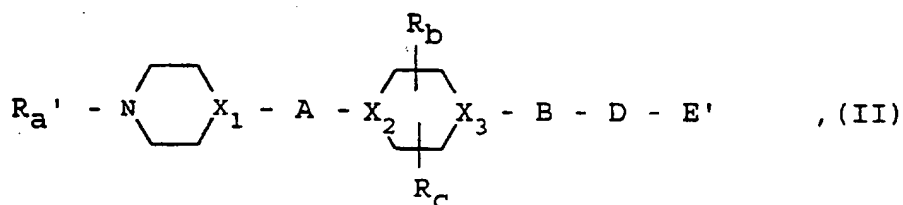
- 119 -

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und E eine Hydroxygruppe oder E mit Ausnahme der Hydroxy- und R_7 -CO-O- (R_5CR_6) -O-Gruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und R_a ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

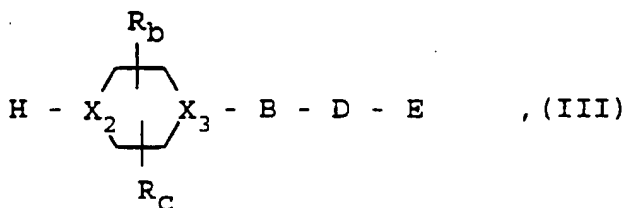
R_b , R_c , A, B, D und X_1 bis X_3 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß E' die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und R_a' einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder

- 120 -

R_a' die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und E' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe bedeutet,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und E eine Hydroxygruppe darstellt oder E mit Ausnahme der Hydroxy- und R_7 -CO-O-(R_5CR_6)-O-Gruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und R_a ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird oder

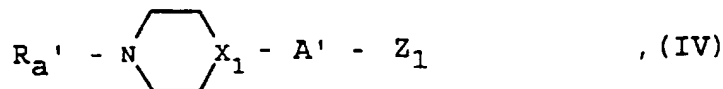
b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X_2 ein Stickstoffatom und A eine $-HCR_1-HCR_2-$, $-CO-HCR_1-$ oder $-HCR_1-CO-$ Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_C , X_3 , B , D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

X_2 ein Stickstoffatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist sowie

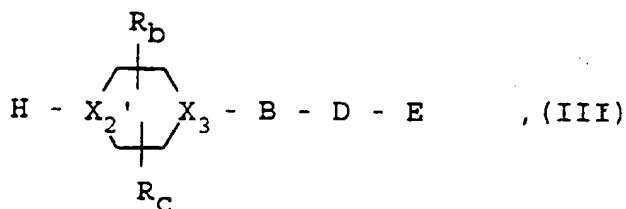
- 121 -

R_a' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen Schutzrest für eine Iminogruppe,

A' $-HCR_1-HCR_2-$, $-CO-HCR_1-$ oder $-HCR_1-CO-$ Gruppe, wobei R_1 und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, und

Z_1 eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

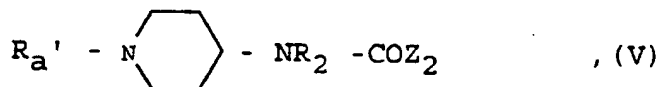
c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine $-NR_3-CO-$ Gruppe und X_2 ein Stickstoffatom darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_D , R_C , X_3 , B, D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

X_2' ein Stickstoffatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist,

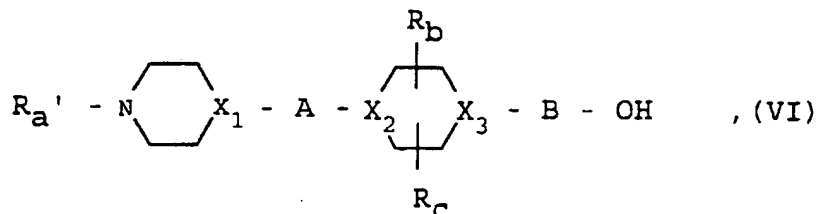
R_a' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen Schutzrest für eine Iminogruppe und

Z_2 eine nukleofuge Austrittsgruppe oder

Z_2 zusammen mit R_2 eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeuten, umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung ge-

gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

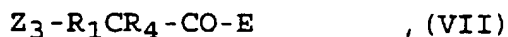
d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der D eine $-O-R_1CR_4-CO-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b , R_c , A, B und X_1 bis X_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$R_{a'}$ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist oder einen Schutzrest für eine Iminogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

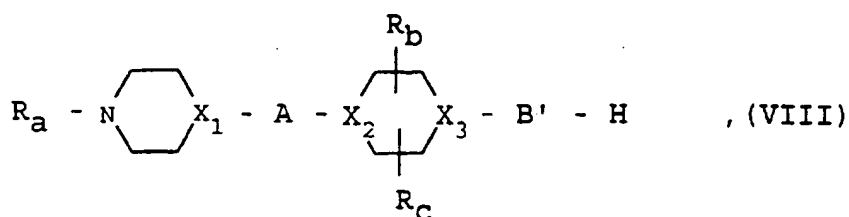


in der

R_1 , R_4 und E wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und Z_3 eine Austrittsgruppe oder auch, wenn B eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Phenylengruppen darstellt, eine Hydroxygruppe bedeutet, umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe durch R_b und R_c substituiert kann, in der R_b und R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, und D eine Ethylengruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 123 -



in der

R_a bis R_c , X_1 bis X_3 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

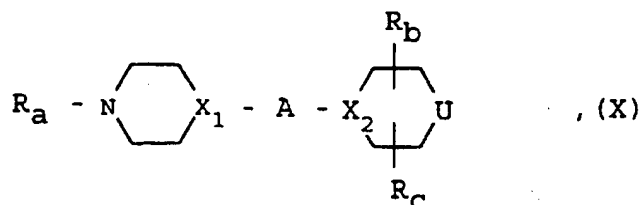
B' eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Reste B und X_3 über eine Kohlenstoff-Stickstoff- oder Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung miteinander verknüpft sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_a bis R_c , X_1 , X_2 , A, D und E wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,

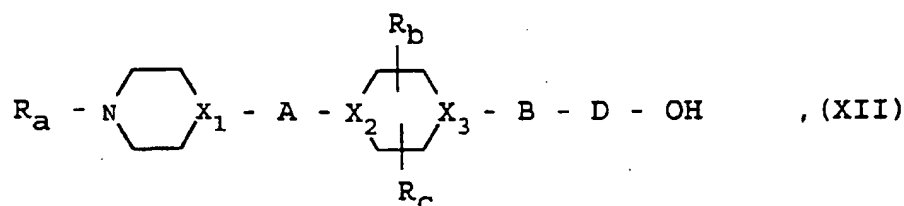
U eine Carbonylgruppe und

B" eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe, wobei zusätzlich eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe durch R_b und R_c substituiert sein kann, in der R_b und R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

U eine Iminogruppe und

B" eine Cylohexanongruppe bedeuten, reaktiv aminiert wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , X_1 bis X_3 , A, B und D wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal

oder einer Verbindung der allgemeinen Formel XII mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R_d eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffato-

- 125 -

men, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe,

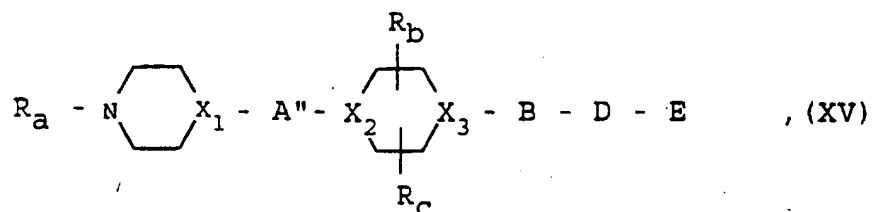
R_e die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine R_7 -CO-O-(R_5CR_6)-O-Gruppe, in der

R_5 bis R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, und

Z_4 eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine $-HCR_1-NH$ -Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 126 -



in der

R_a bis R_c , X_1 bis X_3 , B und D wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

A'' eine $-HCR_1-N=$ Gruppe darstellt, in der R_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, reduziert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Iminogruppe enthält, mittels nachträglicher Alkylierung oder Acylierung in die gewünschte alkylierte oder acylierte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzung verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/EP 97/01698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/22 C07D211/26 C07D211/46 C07D211/58 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 604 800 A (THOMAE) 6 July 1994 see the whole document	1-12
Y	EP 0 638 553 A (THOMAE) 15 February 1995 see the whole document	1-12
Y	EP 0 528 369 A (THOMAE) 24 February 1993 see the whole document	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 1997

Date of mailing of the international search report

28.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 97/01698

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 604800 A	06-07-94	DE 4241632 A	16-06-94
		AU 5230693 A	23-06-94
		CA 2111035 A	11-06-94
		CN 1094035 A	26-10-94
		CZ 9302705 A	16-11-94
		FI 935513 A	11-06-94
		JP 6239817 A	30-08-94
		NO 934501 A	13-06-94
		NZ 250391 A	25-06-96
		PL 301396 A	25-07-94
		SK 128193 A	08-02-95
		ZA 9309230 A	09-06-95
EP 638553 A	15-02-95	DE 4326344 A	09-02-95
		CA 2129374 A	06-02-95
		JP 7179424 A	18-07-95
EP 528369 A	24-02-93	DE 4127404 A	25-02-93
		AU 654372 B	03-11-94
		AU 2111992 A	25-02-93
		CA 2076311 A	20-02-93
		IL 102847 A	14-11-96
		JP 6025227 A	01-02-94
		NZ 243991 A	27-04-95
		US 5455348 A	03-10-95
		ZA 9206205 A	18-02-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Signales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01698

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D211/22 C07D211/26 C07D211/46 C07D211/58 A61K31/445

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 604 800 A (THOMAE) 6.Juli 1994 siehe das ganze Dokument	1-12
Y	EP 0 638 553 A (THOMAE) 15.Februar 1995 siehe das ganze Dokument	1-12
Y	EP 0 528 369 A (THOMAE) 24.Februar 1993 siehe das ganze Dokument	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21.Juli 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28.07.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo-nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kissler, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/01698

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 604800 A	06-07-94	DE 4241632 A	16-06-94
		AU 5230693 A	23-06-94
		CA 2111035 A	11-06-94
		CN 1094035 A	26-10-94
		CZ 9302705 A	16-11-94
		FI 935513 A	11-06-94
		JP 6239817 A	30-08-94
		NO 934501 A	13-06-94
		NZ 250391 A	25-06-96
		PL 301396 A	25-07-94
		SK 128193 A	08-02-95
		ZA 9309230 A	09-06-95
EP 638553 A	15-02-95	DE 4326344 A	09-02-95
		CA 2129374 A	06-02-95
		JP 7179424 A	18-07-95
EP 528369 A	24-02-93	DE 4127404 A	25-02-93
		AU 654372 B	03-11-94
		AU 2111992 A	25-02-93
		CA 2076311 A	20-02-93
		IL 102847 A	14-11-96
		JP 6025227 A	01-02-94
		NZ 243991 A	27-04-95
		US 5455348 A	03-10-95
		ZA 9206205 A	18-02-94